

# Histaminergic manipulations of human cognition: studies of pharmacological effects on evoked potentials and performance tests

Citation for published version (APA):

van Ruitenbeek, P. (2009). *Histaminergic manipulations of human cognition: studies of pharmacological effects on evoked potentials and performance tests*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20090508pr>

## Document status and date:

Published: 01/01/2009

## DOI:

[10.26481/dis.20090508pr](https://doi.org/10.26481/dis.20090508pr)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# SUMMARY

## SUMMARY

## SUMMARY

### SUMMARY

Pharmacological treatments of cognitive deficits across several clinical disorders are largely unsuccessful. Therefore, the search for new drugs continues. It has been suggested that histamine may play a large role in cognitive deficits seen in disorders like Alzheimer's disease, schizophrenia, Parkinson's disease and Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Histamine is a monoamine neurotransmitter, which functions through its action at H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> and H<sub>4</sub> receptors. Activation of the H<sub>1</sub>-receptor leads to excitatory transmission, while activation of the H<sub>3</sub>-receptor inhibits histaminergic activity.

Results from animal studies show that blocking the H<sub>3</sub>-receptor improves performance on cognitive tasks, especially learning and memory. The so-called H<sub>3</sub>-antagonists may be used as new treatments for cognitive impairments seen in clinical disorders. Before long-term patient studies are done to test the efficacy of these treatments, screening in human subjects in earlier stages of development may be very useful. Such a screening could be done in healthy volunteers using models of cognitive impairments such as induced by histamine dysfunction. The aim of this dissertation is to determine what role histamine plays in cognition and to determine which histaminergic manipulations in human subjects are suitable as tools to probe cognitive function.

An example of such a manipulation is pharmacological blocking of H<sub>1</sub>-receptors, which may be used in healthy volunteers as a model for histaminergic dysfunction seen in clinical disorders. Many studies have tested the effects of H<sub>1</sub>-antagonists on different cognitive domains.

In chapter 1, the literature is reviewed of papers describing the effects of centrally active H<sub>1</sub>-antagonists. The review of 70 experimental studies on the performance effects of H<sub>1</sub>-antagonists revealed that psychomotor performance is the most likely domain to be impaired. The affected cognitive processes underlying these impairments are largely unexplored. However, results from tasks assessing perceptual functions show that these are impaired and may at least contribute to the performance impairments such as those seen in psychomotor performance.

Performance on memory tasks after the administration of H<sub>1</sub>-antagonists is frequently impaired when assessed using working memory tasks. However, results of such tasks may be confounded by slowed sensorimotor processing speed. Episodic memory relies less on sensorimotor speed and is less frequently impaired. However, episodic memory has only relatively scarcely been studied.

It is concluded in chapter 1, that H<sub>1</sub>-antagonists may serve as a model for psychomotor impairment associated with reduced histaminergic

## SUMMARY

activity. The underlying affected cognitive subprocesses and memory functions need to be investigated further.

In chapter 2, one of the main questions which emerged from the review discussed in chapter 1 was operationalized into an experiment in which H<sub>1</sub>-antagonists were administered to healthy volunteers while cognitive functions, in particular memory, were assessed.

Twenty healthy young (aged 18-45 years) females participated as volunteers. Subjects received oral doses of the first generation antihistamine dexchlorpheniramine 2 mg, 4 mg, the muscarinic antagonist scopolamine 1 mg and placebo according to a double-blind, placebo-controlled, 4-way cross-over design. Treatment effects on cognition were assessed using tasks probing learning and memory, psychomotor performance, attention and subjective alertness. These were measured before-, 2 and 4 hours after drug intake

The centrally active antihistamine dexchlorpheniramine impaired performance on spatial learning, reaction time, tracking and divided attention but showed no effects on working memory, visual memory, word learning or memory scanning. However, scopolamine induced a similar pattern of effects, i.e. psychomotor impairment, but no effects on memory. As this was the active control drug a possible concern was that memory tasks were not sensitive in this study, even though the tasks shown to be sensitive to drug effects in other studies.

It was concluded that both dexchlorpheniramine and scopolamine clearly impaired performance on psychomotor and attention tasks. In contrast, learning and memory remained unaffected.

The question whether H<sub>1</sub>-antagonists affect memory performance in humans was again put to the test in chapter 3. Animal studies suggest a role of histamine in memory, but studies in humans are scarce and produce conflicting results. Studies that have found effects of H<sub>1</sub>-antagonists may have done so due to its sedative effects. Conversely, some studies that have not found effect on memory performance suffer from methodological issues. The aim of this study was to dissociate the effects of a centrally active antihistamine on memory performance and sedation.

Oral doses of dexchlorpheniramine 4 mg, lorazepam 1 mg or placebo were administered to eighteen healthy volunteers (9 male, 9 female) aged 18-45 years, according to a double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over design. The effects of the treatments on memory performance were assessed between 1.5 and 2.5 hours after drug administration using a 30-Words Learning Task, an N-Back task and Event Related Potentials (ERPs). Sedation was measured objectively and subjectively using visual analogue scales and electroencephalography (EEG).

The active control drug clearly showed effects on memory performance as indicated by both behaviour and ERPs. In contrast,

## SUMMARY

dexchlorpheniramine did not affect memory performance, while both treatments clearly induced sedation. These results confirmed that H<sub>1</sub>-blockade has a sedative effect, but does not affect memory in humans.

Previous chapters used the so-called first generation H<sub>1</sub>-antagonists to investigate what role histamine plays in cognition. The drawback of these particular H<sub>1</sub>-antagonists is that they are mostly non-selective for the H<sub>1</sub>-receptor. The second-generation antihistamines are far more selective, but a general claim is that they do not, or to a lesser extent, cross the blood brain barrier. However, cetirizine has been shown to induce cognitive impairments and, therefore, may be capable to cross the blood brain barrier. Cetirizine may be used as a tool drug to model cognitive deficits associated with histamine hypofunction. However, there is inconsistency regarding dose and time after administration after which the behavioural effects occur.

In chapter 4, the effects of cetirizine on cognitive performance were measured by treating eighteen healthy volunteers (aged 18-45 years) with cetirizine 10 and 20 mg and placebo according to a double-blind, 3-way cross-over design. The effects of the treatments on word learning, memory scanning, vigilance, divided attention, tracking and visual information processing speed were assessed one hour and three hours after drug intake.

The results indicated that cetirizine 10 mg impaired tracking performance and memory scanning speed 1 hour after treatment. The 20 mg dose impaired memory-scanning speed 3 hours after drug intake. The other measures did not show any impairments, which suggested that the effects of cetirizine were not very pronounced. Therefore, it may not be suitable as a tool drug to model cognitive deficits following histamine dysfunction in clinical disorders.

A consistent finding regarding the effects of H<sub>1</sub>-antagonists is that they impair sensorimotor performance. It is not clear, however, which underlying processes are affected by the H<sub>1</sub>-antagonists, which results in the observed impairments. In chapter 5, a study is described which investigated the effects of H<sub>1</sub>-antagonists on subprocesses involved in sensorimotor performance.

In order to gain more insight in which subprocesses are affected the interactions of dexchlorpheniramine with specific task manipulations in a choice reaction time task were studied. The task manipulations consisted of the visual degradation of stimuli and increased response complexity. The former affects stimulus processing and the latter affects the programming of the response. An interaction with these factors indicates which cognitive process is affected by the H<sub>1</sub>-antagonist.

Healthy volunteers (9 female, 9 male) between 18 and 45 years of age were treated with single oral doses of 4 mg dexchlorpheniramine, 1 mg lorazepam as an active control drug and placebo according to a double-

## SUMMARY

blind, placebo-controlled, 3-way cross-over design. Both behavioural measures (reaction times) and psychophysiological measures (ERPs) were used to assess the effects on cognitive processes between 1.5 hours and 3 hours after drug administration.

Dexchlorpheniramine significantly slowed reaction times, which indicated that the drug affected the performance. However, it did not significantly interact with task manipulations as measured with reaction times. Analyses of the ERP data showed that it did significantly interact with stimulus quality as measured by the prolonging effect of the antihistamine on the P300 component latency. Lorazepam also slowed reaction times and interacted with stimulus quality, but only shown by effects on reaction times. The results did not suggest any effects of the antihistamine on motor related processes.

Taken together, this study suggested that the H<sub>1</sub> receptor is involved in sensory information processing. In addition, this study showed that H<sub>1</sub> blockade does not affect response programming. It was suggested that clinical disorders in which histamine dysfunction plays a role may suffer from impaired sensory processing and that H<sub>1</sub>-antagonists may suitable tools to model the deficit.

Chapters 2 to 5 have all described studies in which cognitive deficits have been attempted to be modelled using H<sub>1</sub> receptor blockade. However, this method may be limited as it mostly blocks just the H<sub>1</sub> receptor and, therefore, does not resemble low histamine levels. An alternative method to induce histamine hypofunction is to deplete the central nervous system from the histamine precursor, L-histidine. Histamine is synthesised from the essential amino acid L-histidine. Consumption of food containing other amino acids, but not L-histidine leads to a decrease in L-histidine levels in the body. Theoretically, histamine synthesis and, consequently, histamine levels in the central nervous system are lowered. In chapter 6, the method of L-histidine depletion was applied and the effects on cognitive measures were assessed. These effects were related to those of H<sub>1</sub>-antagonism as seen in chapter 5.

Seventeen healthy volunteers (6 male, 11 female) aged between 18 and 35 years were treated with amino acid drinks containing all large amino acids but L-histidine, L-tyrosine/L-phenylalanine (active control) and all large amino acids (placebo) according to a double-blind, placebo-controlled, 3-way cross-over design. Similar as in chapter 5 the interactions with task manipulations in a choice reaction time task were studied. In addition, performance on a tracking task and subjective and objective sedation were measured. The effects were assessed 5 hours after drug administration

Analyses of the data showed that measures of sedation and critical tracking task performance were not affected by L-histidine depletion and L-tyrosine/L-phenylalanine depletion. In contrast to the effects of earlier

## SUMMARY

studied H<sub>1</sub>-antagonists, L-histidine depletion enlarged the effect of Response Complexity as measured with the response locked Lateralized Readiness Potential onset latency. This suggests that histamine is also involved in response related processes. Therefore, L-histidine depletion may be suitable as a model for histamine based motor impairments. As this was only the first study to investigate the effects of L-histidine on cognitive functions, future studies need to confirm the effects.

The final chapter provides an overview of the previous chapters and discusses the results and implications of the findings. The review of the literature from chapter 1 has shown that psychomotor performance is greatly sensitive to H<sub>1</sub>-receptor blockade. In contrast, performance on episodic memory tasks does not seem to be affected. However, there are only a few authors who have investigated the effects of H<sub>1</sub>-antagonism on episodic memory. Effects on working memory have been assessed frequently, but results may be confounded by effects of H<sub>1</sub>-antagonism on sensorimotor performance. Subsequent chapters also described experiments in which the effects of H<sub>1</sub>-antagonists on memory performance were assessed. These experiments all failed to find such effects. This is in sharp contrast with the effects of H<sub>3</sub>-antagonists on memory in animals. It is suggested that this may be due to the fact the H<sub>3</sub>-receptor also functions as a heteroreceptor, whereby it affects other transmitter systems. Alternatively, animal models of cognitive functions may not be generalized to human cognitive performance.

A more consistent finding is that H<sub>1</sub>-antagonism impairs sensorimotor performance. It was shown that the impairment might be due to impaired sensory functioning, which is supported by anatomical data. Disorders like schizophrenia are also characterized by impaired sensory functioning. Although, further investigations are needed, H<sub>1</sub>-antagonism is suggested as a model for histamine based sensory impairment.

In contrast to the effects of H<sub>1</sub>-antagonists, depletion of the histamine precursor L-histidine leads to an impairment of motor related processes. It is well known that dopamine plays a large role in motor related processes. As the histaminergic system closely interacts with the dopaminergic system, it is suggested that the effect of L-histidine is mediated by the dopaminergic system.

Cognitive deficits as seen in Alzheimer's disease are characterized by memory impairments. Our findings showed that these may not be modelled using H<sub>1</sub>-antagonists. In contrast, the effects of H<sub>1</sub>-antagonism appear to be functionally located at the sensory processes. Therefore, these impairments may be modelled using H<sub>1</sub>-antagonists. The effects of L-histidine depletion on motor related processes suggest a role for histamine in disorders like Parkinson's disease.





## SAMENVATTING

## SAMENVATTING

# SAMENVATTING

## SAMENVATTING

De farmacologische behandeling van cognitieve deficieten zoals die voorkomen in klinische stoornissen zijn in veel gevallen niet succesvol. Daarom gaat de zoektocht naar nieuwe medicatie onvermoeid door. De neurotransmitter histamine lijkt een belangrijke rol te spelen in de cognitieve deficieten zoals die te zien zijn in de ziekte van Alzheimer, schizofrenie, de ziekte van Parkinson en Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Histamine is een monoamine neurotransmitter en werkt in het brein door zich te binden aan de H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> en H<sub>4</sub> receptoren. Activatie van de H<sub>1</sub>-receptor leidt tot excitatoire neurotransmissie, terwijl de activatie van de H<sub>3</sub>-receptor de activiteit van histamine remt.

Onderzoek in dieren heeft laten zien dat prestaties op cognitieve taken verbetert als de H<sub>3</sub>-receptor wordt geblokkeerd, met name prestaties op taken die het geheugen meten. Deze zogenaamde H<sub>3</sub>-antagonisten zouden gebruikt kunnen worden als nieuw middel tegen cognitieve deficieten zoals die voorkomen in klinische stoornissen, bijvoorbeeld bij de ziekte van Alzheimer. Voordat deze middelen kunnen worden getest in patiënt populaties is het nuttig om een snelle vroege screening van de middelen toe te passen in gezonde vrijwilligers, om zo het onderzoek naar geneesmiddelen te versnellen. Een dergelijke screening kan worden gedaan met behulp van modellen van cognitieve deficieten, die zijn te induceren door middel van histaminerge disfunctie in gezonde vrijwilligers. Het doel van dit proefschrift is het achterhalen welke rol histamine speelt in cognitie en welke histaminerge manipulatie in gezonde vrijwilligers kan dienen voor het creëren van een model voor cognitieve deficieten die voorkomen bij verschillende klinische stoornissen.

Een voorbeeld van een histaminerge manipulatie is het farmacologisch blokkeren van de H<sub>1</sub>-receptor in het centraal zenuwstelsel. Deze manipulatie zou kunnen worden gebruikt om cognitieve deficieten op te roepen. H<sub>1</sub>-antagonisten zijn middelen die de H<sub>1</sub>-receptor blokkeren en zijn daarom misschien te gebruiken om de cognitieve deficieten te modeleren.

In het verleden is er al veelvuldig onderzoek gedaan naar de effecten van H<sub>1</sub>-antagonisten op verschillende cognitieve functies. In **hoofdstuk 1** worden 70 experimentele onderzoeken beschreven waarin H<sub>1</sub>-antagonisten zijn toegediend aan gezonde vrijwilligers en waarin de effecten op cognitieve functies zijn gemeten. In dit hoofdstuk komt naar voren dat het psychomotore functioneren het meest gevoelige cognitieve domein is voor de effecten van de H<sub>1</sub>-antagonist. De cognitieve processen die onderdeel zijn van het psychomotore functioneren kunnen zijn aangetast door de H<sub>1</sub>-antagonist en zo de oorzaak zijn van het verminderd functioneren. Deze

## SAMENVATTING

onderliggende processen zijn helaas nog nauwelijks onderzocht. Tests die visuele processen meten, laten wel zien dat deze functie is aangetast. Dit suggereert dat de aangetaste visuele processen bijdragen aan de verslechterde prestaties op de psychomotore taken.

De prestaties op taken die het werkgeheugen meten zijn veelvuldig slechter na het toedienen van een  $H_1$ -antagonist. Desalniettemin kan het zijn dat de oorzaak van deze verslechterde prestatie te vinden is in het feit dat het sensor-motorisch functioneren is vertraagd. Prestaties op de zogenaamde werkgeheugen taken zijn vaak in grote mate afhankelijk van sensor-motorisch functioneren. Het episodisch geheugen is, daarentegen, veel minder afhankelijk van deze functie en is dan ook minder vaak aangetast. Er dient wel te worden vermeld dat het episodisch geheugen niet vaak is gemeten na het toedienen van een  $H_1$ -antagonist.

Uit hoofdstuk 1 wordt geconcludeerd dat  $H_1$ -antagonisme zou kunnen dienen als model voor psychomotore deficieten dat wordt geassocieerd met verminderde histaminerge activiteit. De onderliggende processen die zijn aangetast en de geheugen functies dienen nog verder onderzocht te worden.

Eén van de vragen die voortkwam uit hoofdstuk 1 was de hoofdvraag van het in **hoofdstuk 2** beschreven onderzoek, namelijk: zijn geheugen deficieten te modeleren met  $H_1$ -antagonisten? In dit onderzoek werd daarom een  $H_1$ -antagonist toegediend aan gezonde vrijwilligers waarna verschillende cognitieve functies werden gemeten, met name geheugen. Twintig gezonde vrijwilligers tussen de 18 en 45 jaar oud namen deel aan het onderzoek. De vrijwilligers kregen 2 of 4 mg van het eerste generatie antihistaminicum dexchlorfeniramine of 1 mg van de muscarine antagonist scopolamine of placebo oraal toegediend volgens een dubbel blind, 4-wegs, cross-over design. De effecten van de middelen werden 2 en 4 uur na inname gemeten door gebruik te maken van taken die leren en geheugen, psychomotore functies, aandacht en subjectieve alertheid meten. Het antihistaminicum dexchlorfeniramine verslechterde de prestaties op spatieel geheugen, reactietijd, tracking en verdeelde aandacht taken, maar liet geen effect zien op werkgeheugen, visueel geheugen, woorden leren en geheugen scannen. De actieve controle scopolamine liet een soortgelijk patroon van effecten zien. Daardoor is een mogelijke verklaring dat de geheugentaken niet gevoelig genoeg waren om de effecten op te pikken, ondanks het feit dat vele andere onderzoeken hebben laten zien dat deze taken wel gevoelig zijn. Uit het onderzoek werd geconcludeerd dat dexchlorfeniramine een duidelijk effect had op psychomotore functies en niet op geheugen.

Het vraagstuk of  $H_1$ -antagonisten een effect hebben op geheugen komt in het in **hoofdstuk 3** beschreven onderzoek opnieuw aan bod. Onderzoeken in dieren suggereren dat histamine een rol speelt in geheugen,

## SAMENVATTING

maar onderzoeken in mensen zijn schaars en laten tegenstrijdige resultaten zien. De effecten op geheugen functies die door sommige onderzoeken worden aangetoond, kunnen het gevolg zijn van de versuffende werking van de antihistaminica. In tegenstelling tot deze onderzoeken laten andere onderzoeken geen effecten zien, maar dat zou het gevolg kunnen zijn van eventuele methodologische tekortkomingen. Het doel van het onderzoek beschreven in hoofdstuk 3 was daarom het dissociëren van de effecten van een  $H_1$ -antagonist op versuffing en geheugen. Achttien gezonde vrijwilligers tussen de 18 en 45 jaar oud kregen 4 mg dexchlorfeniramine, 1 mg lorazepam of een placebo oraal toegediend volgens een dubbel blind, 3-wegs, cross-over design. De effecten op geheugen functies zijn gemeten tussen 1.5 en 2.5 uur na inname van het middel door gebruik te maken van een 30-woorden leertaak, N-back taak en Event Related Potentials (ERPs). Versuftheid werd objectief gemeten door gebruik te maken van een electroencefalogram (EEG). Lorazepam, de actieve controle, liet duidelijke effecten op geheugen zien, zoals gemeten met zowel gedragsmaten als electrofysiologische maten. In tegenstelling tot deze effecten liet dexchlorfeniramine geen effecten op geheugen zien, terwijl beide middelen de vrijwilligers versufte. De resultaten ondersteunen de hypothese dat  $H_1$ -antagonisten wel een versuffende werking hebben, maar het geheugen niet verslechteren.

De voorgaande hoofdstukken beschreven onderzoeken naar de rol van histamine in cognitie die gebruik maakten van eerste generatie antihistaminica. Een nadeel van dit soort middelen is dat ze meestal erg onselectief zijn voor de  $H_1$ -receptor. Tweede generatie antihistaminica zijn veel selectiever, maar passeren in veel mindere mate de bloed-hersen-barrière. Het middel cetirizine is van de tweede generatie, maar kan een uitzondering zijn door wel de bloed-hersen-barrière te passeren en zo effecten uit te oefenen op cognitieve functies. Enkele voorgaande onderzoeken hebben effecten van cetirizine op cognitieve functies aangetoond. Door de inconsistente bevindingen is het nog een vraag of cetirizine kan worden ingezet als middel om cognitieve deficieten te modeleren. In **hoofdstuk 4** wordt een experiment beschreven waarin gezonde vrijwilligers tussen de 18 en 45 jaar een orale dosis van 10 of 20 mg cetirizine of een placebo toegediend kregen volgens een dubbel-blind, 3-wegs, cross-over design. De effecten van cetirizine op het leren van woorden, geheugen scannen, vigilantie, verdeelde aandacht, tracking en visuele informatie verwerking werden 1 en 3 uur na inname gemeten. De resultaten lieten zien dat cetirizine 10 mg de prestatie op de tracking taak en de snelheid van geheugen scannen 1 uur na inname verminderde. De 20 mg dosering verminderde de snelheid van het geheugen scannen 3 uur na inname. Alle andere zeer gevoelige maten lieten geen effecten van cetirizine zien. Dit toont aan dat de effecten van cetirizine niet erg groot zijn. Hierdoor

## SAMENVATTING

is het op zijn minst twijfelachtig of cetirizine gebruikt kan worden om de cognitieve deficieten te modeleren.

Een consistente bevinding in het onderzoek naar de effecten van H<sub>1</sub>-antagonisten is dat deze middelen het psychomotore functioneren verslechteren. Het is echter nog niet duidelijk welke onderliggende processen worden aangetast die leiden tot de geobserveerde verslechterde prestaties. In **hoofdstuk 5** wordt een onderzoek beschreven waarin de effecten van een H<sub>1</sub>-antagonist op cognitieve subprocessen zijn onderzocht. Om meer inzicht te krijgen in welke cognitieve subprocessen worden aangetast door H<sub>1</sub>-antagonisten, is er gebruik gemaakt van proces specifieke taak manipulaties in een keuze reactietijd taak. De manipulaties bestonden uit het visueel degraderen van de stimuli en het complexer maken van de respons. De eerste heeft invloed op de verwerking van de stimulus en de tweede beïnvloedt het programmeren van de respons. Een interactie-effect tussen de manipulatie en het antihistaminicum toont aan welke processen worden beïnvloed. Gezonde vrijwilligers (9 mannen en 9 vrouwen) tussen de 18 en 45 jaar kregen een orale dosis van 4 mg dexchlorfeniramine, 1 mg lorazepam of een placebo toegediend volgens een 3-wegs, dubbel-blind, cross-over design. Zowel maten van gedrag (reactietijd) als electrofysiologische maten (ERPs) zijn gebruikt om de effecten op cognitieve processen 1.5 en 3 uur na inname te bepalen. Dexchlorfeniramine vertraagde de reactietijd aanzienlijk, maar interacteerde niet met de taak manipulatie zoals gemeten met de reactietijd. Analyse van de ERP data liet zien dat dexchlorfeniramine interacteerde met stimulus kwaliteit zoals gemeten met de P300 latentie. Het middel bleek het effect van stimulus degradatie te vergroten. Lorazepam had hetzelfde effect, maar dan alleen zoals gemeten met reactietijd. De resultaten deden in geen enkel opzicht vermoeden dat de motorische processen door de middelen werden beïnvloed. Bij elkaar genomen kan worden geconcludeerd dat de H<sub>1</sub>-receptor een rol speelt bij sensorische processen, maar niet bij motorische processen. Er kan nu worden gesuggereerd dat in stoornissen waarbij histamine een rol speelt vooral sensorische processen zijn aangetast en dat H<sub>1</sub>-antagonisten deze deficieten mogelijk kunnen modeleren.

Hoofdstukken 2 tot en met 5 beschreven allemaal onderzoeken die H<sub>1</sub>-antagonisten gebruikten om cognitieve deficieten te modeleren. Het kan zijn dat deze methode een onvolledig beeld geeft van de effecten van een verlaging van histaminerge activiteit, omdat het alleen de H<sub>1</sub>-receptor direct beïnvloedt. Een alternatieve methode is om het lichaam te depletieren van de precursor van histamine, L-histidine, zodat de productie van histamine wordt verlaagd. Histamine wordt gesynthetiseerd door het omzetten van het essentiële aminozuur L-histidine. Consumptie van voedsel waar zich geen L-histidine in bevindt, leidt theoretisch tot een verlaging van de synthese van histamine en een verlaging van histamine in het brein. In **hoofdstuk 6** wordt

## SAMENVATTING

een experiment beschreven waarin deze methode werd toegepast en de effecten op cognitieve processen zijn gemeten. De effecten werden vervolgens vergeleken met die van  $H_1$ -antagonisme zoals beschreven in hoofdstuk 5. Zeventeen gezonde vrijwilligers (6 mannen, 11 vrouwen) tussen de 18 en 35 jaar namen deel aan het onderzoek waarin ze één van de drie aminozuurdrankjes dienden te drinken volgens een dubbel-blind, 3-wegs, cross-over design. De drankjes bevatten alle grote aminozuren behalve L-histidine of L-tyrosine/L-phenylalanine (actieve controle). De placebo-conditie bestond uit een drankje met alle aminozuren. Zoals ook het geval was in hoofdstuk 5 werden de interacties tussen taakmanipulaties in een keuze reactietijd taak en de farmacologische behandeling gemeten. Daarnaast werden de prestaties op de tracking taak en de versuffende effecten subjectief en objectief gemeten. Alle effecten werden 5 uur na inname van het drankje gemeten. De analyse van de data liet geen effecten van L-histidine depletie en L-tyrosine/L-phenylalanine zien op tracking prestatie en versuftheid. In tegenstelling tot de resultaten uit eerder onderzoek naar de effecten van de een  $H_1$ -antagonist, vergrootte L-histidine depletie het effect van respons complexiteit zoals gemeten met de lengte van het interval tussen de respons en de 'Lateralized Readiness Potential'. Dit suggereert dat histamine ook een rol speelt bij respons gerelateerde processen. Dat zou kunnen betekenen dat L-histidine depletie een model kan vormen voor defecten van histamine gerelateerde motorische processen in het centraal zenuwstelsel. Echter, dit was het eerste onderzoek naar de effecten van L-histidine depletie op cognitieve processen. Vervolgonderzoeken dienen deze bevindingen te repliceren en uit te breiden.

**Hoofdstuk 7** bevat een overzicht van de voorgaande hoofdstukken en bespreekt de implicaties van de bevindingen. Een overzicht van de literatuur zoals beschreven in hoofdstuk 1 wijst uit dat psychomotore functies erg gevoelig zijn voor de effecten van  $H_1$ -antagonisten. In tegenstelling, prestaties op een taak die episodisch geheugen meet lijkt niet te worden aangetast. Echter, er zijn niet veel auteurs geweest die dit effect hebben onderzocht. Effecten van  $H_1$ -antagonisten op het werkgeheugen zijn veel vaker onderzocht, maar de gevonden effecten kunnen het gevolg zijn van verstoorde sensor-motorische functies. In de vervolg hoofdstukken werden de effecten van  $H_1$ -antagonisten op geheugen gemeten. Helaas werden er geen effecten gevonden wat in tegenstelling is met de onderzoeken die in dieren gedaan zijn. In de onderzoeken met dieren wordt vaak de  $H_3$ -receptor geblokkeerd wat leidt tot geheugen verbeterende effecten. Een verklaring voor de discrepantie kan zijn dat de  $H_3$ -receptor ook functioneert als heteroreceptor waardoor de blokkade invloed heeft op andere neurotransmitter systemen. Een andere verklaring is dat diersmodellen niet zomaar vertaald kunnen worden naar mensen.



## SAMENVATTING

Een consistentere bevinding is dat H<sub>1</sub>-antagonisten het psychomotore functioneren verslechteren. Het onderzoek beschreven in dit proefschrift toont aan dat het misschien de sensorische component is die wordt aangetast door H<sub>1</sub>-antagonisten. Deze bevindingen worden ondersteund door de anatomie van het histaminerge systeem. Klinische stoornissen zoals schizofrenie worden gekenmerkt door een verslechterd sensorisch functioneren. Daarom wordt gesuggereerd dat H<sub>1</sub>-antagonisme gebruikt kan worden voor het onderzoeken van enkele symptomen van deze stoornis.

In tegenstelling tot bovenstaande bevindingen, leidt L-histidine depletie tot een verstoring van de motorische processen. Het is bekend dat dopamine een rol speelt bij motorische processen. Het histaminerge systeem en het dopaminerge systeem staan in nauw verband met elkaar. Daarom wordt geopperd dat de effecten van L-histidine depletie mogelijk verlopen via het dopaminerge systeem.

Cognitieve deficieten in de ziekte van Alzheimer worden gekenmerkt door een verslechterd geheugen. Huidige bevindingen laten zien dat deze symptomen niet gemodelleerd kunnen worden door H<sub>1</sub>-antagonisten. De effecten van deze middelen lijken te zijn gelokaliseerd in de sensorische processen, en dus zijn deze middelen mogelijk bruikbaar om defecten in sensorische processen te modelleren. De effecten van L-histidine depletie op motorisch gerelateerde processen suggereren een mogelijke rol voor histamine in onderzoek naar stoornissen waarin motorische symptomen een prominente rol spelen, bijvoorbeeld de ziekte van Parkinson.